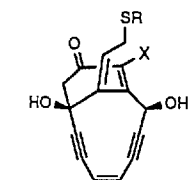
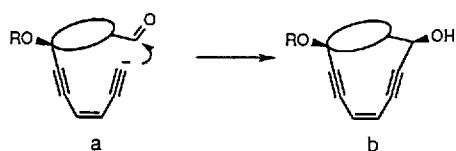
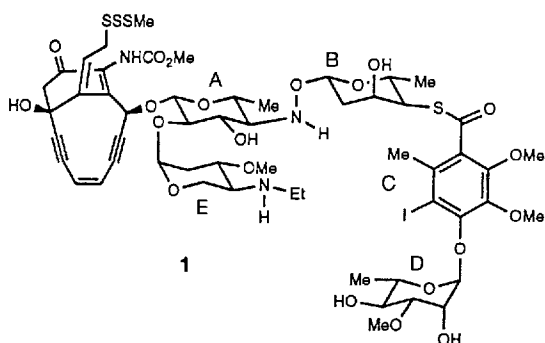


Eine konvergente Totalsynthese von Calicheamicin γ_1^{1**}

Stephen A. Hitchcock, Serge H. Boyer,
Margaret Y. Chu-Moyer, Steven H. Olson und
Samuel J. Danishefsky*

Wir haben uns mit der Totalsynthese des Endiin-Antibiotikums Calicheamicin γ_1^1 beschäftigt^[1, 2]. Schon 1988 gelang uns als ersten die Synthese des Aglycons – des funktionalisierten Herzstücks – von **1**. Damit wurde es möglich, derartige Endiine durch eine Cyclisierung des Typs **a** \rightarrow **b** aufzubauen und die Konfiguration am gebildeten sekundären Alkohol zu kontrollieren^[3]. In der Folge fanden verwandte Cyclisierungen Eingang in eine Vielzahl anderer Projekte auf dem Endiin-Gebiet^[4]. Unter Nutzung dieser Ergebnisse gelang uns die Synthese von (\pm)-Descarbamoylcalicheamicinon **2**^[5] und (\pm)-Calicheamicinon **3**^[6]. Auch diese Aglycone können DNA doppelsträngig spalten, wenngleich weniger effektiv und viel weniger sequenzselektiv als **1**^[7, 8]. Die Thioacetate **4** und **5** gehen eher eine Bergman-Cycli-



- 2** X = H, R = SSMe
3 X = NHCO₂Me, R = SSMe
4 X = H, R = Ac
5 X = NHCO₂Me, R = Ac

[*] Prof. S. J. Danishefsky^[1], Dr. S. A. Hitchcock, S. H. Boyer, M. Y. Chu-Moyer, S. H. Olson
 Department of Chemistry, Yale University
 New Haven, CT 06511 (USA)

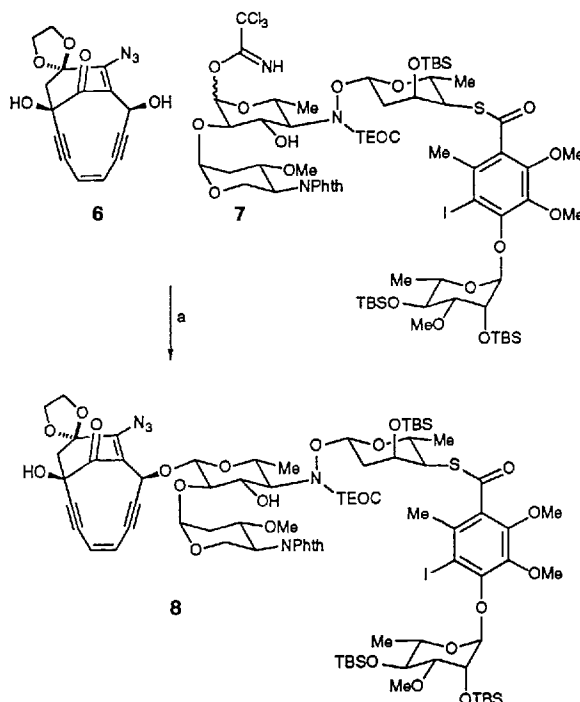
[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Grant CA 28824) gefördert. S. A. H. dankt für ein NATO/SERC-Stipendium (SERC = Science and Engineering Research Council), S. H. B. und M. Y. C.-M. danken für ein Kent-Stipendium und M. Y. C.-M. für ein Doktoranden-Stipendium der National Science Foundation.

[†] Neue Adresse: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
 Telefax: Int. + 212/772-8691
 und
 Department of Chemistry, Havemeyer Hall
 Columbia University
 New York, NY 10027 (USA)

sierung^[11] und eine Diyl-Bildung ein als die entsprechenden Trisulfid-Aglycone **2** und **3**^[7].

Unsere Bemühungen um einen Zugang zu den enantiomerenreinen Aglycon-Derivaten führten zur Synthese von (–)-Calicheamicinon (mit der absoluten Konfiguration des Naturstoffs) und zum (+)-Enantiomer^[9, 10]. Damit standen erstmals auch die Aglycon-Analoga mit der unnatürlichen absoluten Konfiguration zur Verfügung. Überraschend war, daß die Fähigkeit zur Doppelstrang-Spaltung durch diese unnatürlichen Aglycone signifikant größer als bei den natürlichen ist; damit war ein Anreiz geschaffen, den *ent*-Effektor an den Kohlenhydratabschnitt des natürlichen Wirkstoffs anzubinden.

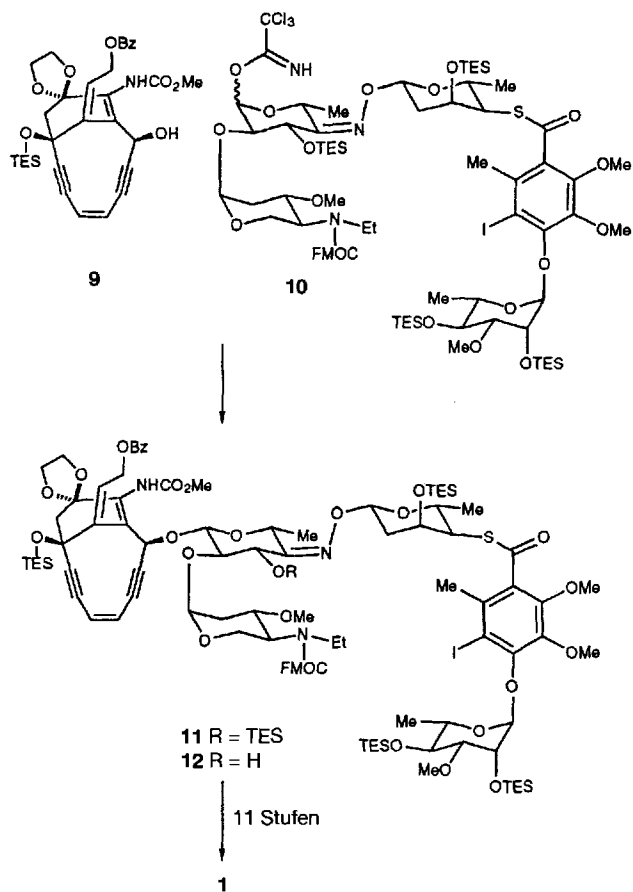
Die gleichzeitige Anwesenheit der reduzierenden Hydroxy- und der NH-Funktion der Hydroxylamin-Brücke im Kohlenhydratbereich ist außerordentlich unwahrscheinlich (Analogie mit Esperamicin)^[11]. Die freie „reduzierende“ Hydroxygruppe konnte erhalten und aktiviert werden, wenn die Hydroxylamin-NH-Gruppe z. B. mit der 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl (TEOC)-Gruppe geschützt wurde. Damit gelang uns die Kupplung der Calicheamicinon-Vorstufe **6** mit einem vollständig funktionalisierten pentacyclischen Aryltetrasaccharid, dem Trichloracetimidat **7** (Schema 1)^[12, 13]. Obwohl diese Kupplung damals die anspruchsvollste auf diesem Gebiet war, wurde klar, daß der Weg von **8** nach **1** zu komplex war, als daß die Aglycon-Einheit und die glycosidischen Bindungen dies überstehen würden.



Schema 1. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, Et_2O , CH_2Cl_2 , -78°C (25%). Phth = Phthaloyl; TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl.

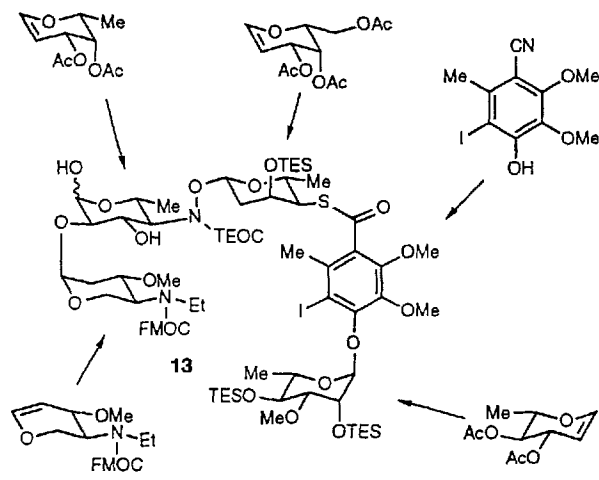
In der Zwischenzeit gelang Nicolaou et al. die Verknüpfung der Aglycon-Vorstufe **9** mit dem Oxim-verknüpften Donor **10** (Schema 2). In einem experimentellen Kraftakt wurde das Addukt **11** in einer elfstufigen Sequenz in Calicheamicin **1** überführt, womit die erste Totalsynthese dieses Naturstoffs gelungen war^[2].

Wir bemühten uns, den spätesten Punkt in der Synthese zu bestimmen, an dem die Kupplung noch durchgeführt werden konnte. Für eine möglichst hohe Konvergenz war ein Glycosyl-Donor mit einem vollständig funktionalisierten pentacyclischen Baustein im richtigen Oxidationszustand erforderlich. Das Hy-

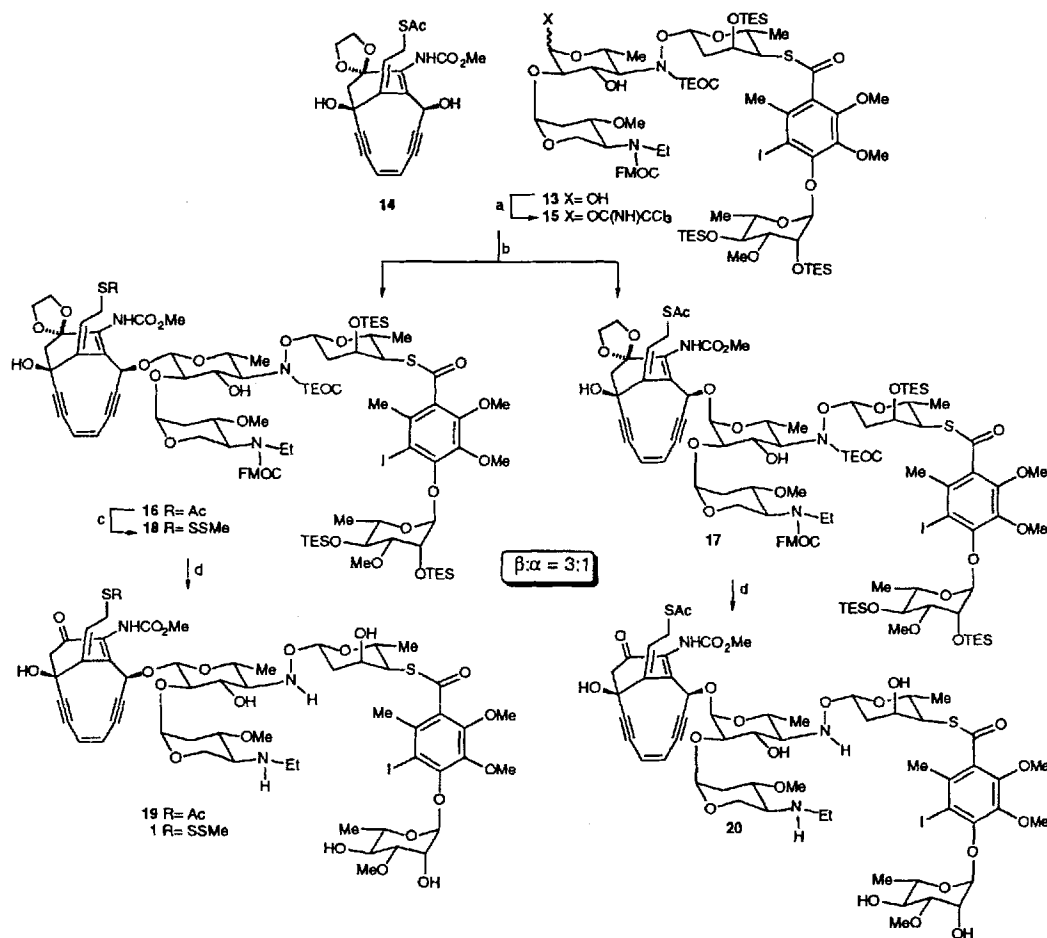


Scheme 2. a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -40°C (40% **11**, 36% **12**).
TES = Triethylsilyl.

droxylamin-Stickstoffatom mußte geschützt werden. Die Aminofunktion des E-Rings durfte nicht als Phthalimid eingesetzt werden, weil die Abspaltung dieser Schutzgruppe durch Hydrazinolyse nicht mit der labilen Funktionalität im Aglycon vereinbar ist. Die Freisetzung der axialen Hydroxyfunktionen in den B- und den D-Ringen aus den *tert*-Butyldimethylsilylderivaten in einem späteren Stadium der Synthese ist nach unseren Erfahrungen aus dem gleichen Grund nicht möglich. Demzufolge und mit Blick auf die Synthese von Nicolaou et al.^[2] wurde der Donor **13** synthetisiert und eingesetzt. Der Aufbau von **13** (Schema 3) er-



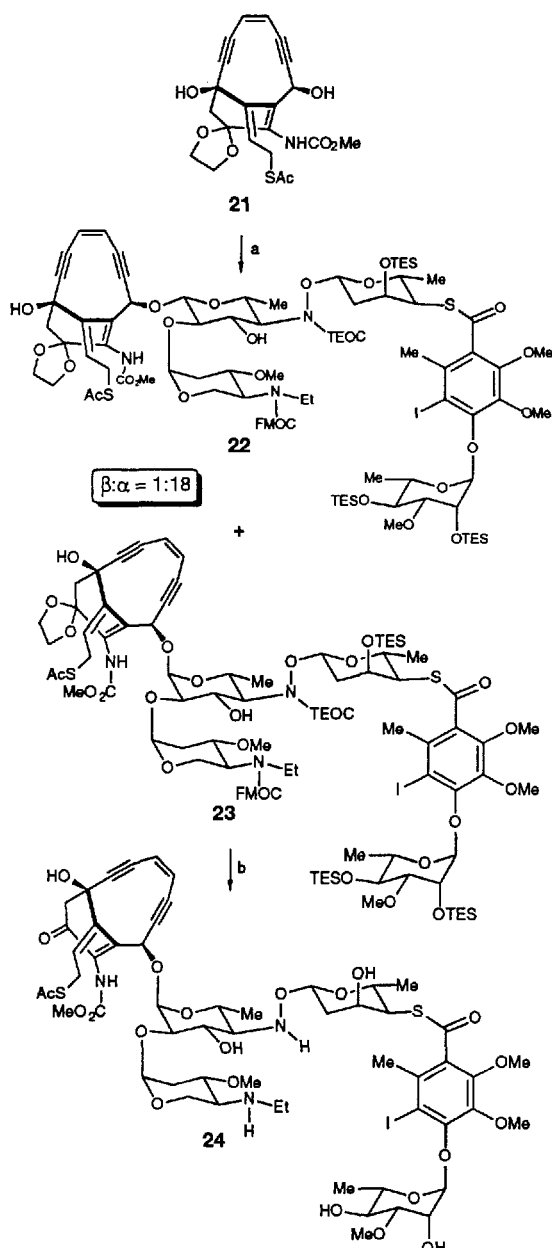
Scheme 3. Synthese der Kohlenhydrateinheit aus vier Glycalen und einem Aryliodid.



Scheme 4. Verknüpfung der Kohlenhydrateinheit **15** mit dem (–)-Thioacetat **14**. a) Cs_2CO_3 , Cl_3CCN , CH_2Cl_2 , 25°C , 4 h (91%); b) AgOTf (Tf = Trifluormethansulfonyl), 4 Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 25°C , 12 h (58%); c) Diisobutylaluminiumhydrid, CH_2Cl_2 , -78°C , 0.5 h, dann *N*-(Methyldithio)phthalimid, CH_2Cl_2 , 25°C , 0.5 h (54%); d) Camphersulfonsäure (CSA), THF, H_2O , 25°C , 96 h, dann TBAF, THF, 0°C , 15 min, R = Ac (40% Gesamtausbeute), R = SMe (37% Gesamtausbeute).

folgte nach der Glycal-Verknüpfungsmethode, wie sie auch bei der Synthese des verwandten Donors **7** angewendet worden war^[12].

Um höchste Konvergenz zu erzielen, setzten wir einen sehr milden Trichloracetimidat-Glycosylierungspromotor ein, der – so hofften wir – mit der hochempfindlichen Funktionalität eines Acceptors vereinbar war. Erfolgreich war die Kupplung von **15** mit dem enantiomerenreinen Thioacetat **14** (Schema 4), das als Zwischenstufe auf dem Weg zu **3** hergestellt worden war. In Gegenwart von Silber(I)-triflat und Molekularsieb wurden **16** und das α -Anomer **17** im Verhältnis 3:1 erhalten (58 % Gesamtausbeute)^[14]. **16** wurde in das Trisulfid **18** überführt, das deketalisiert und dabei teilweise desilyliert wurde. Die übrigen Silylgruppen wurden zusammen mit der TEOC- und der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(FMOC)-Schutzgruppe in einem Schritt mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) entfernt. Diese kurze zweistufige Abspaltungssequenz ergab Calicheamicin γ_1 **1**. Die physikalischen und spektroskopischen Befunde des Produktes



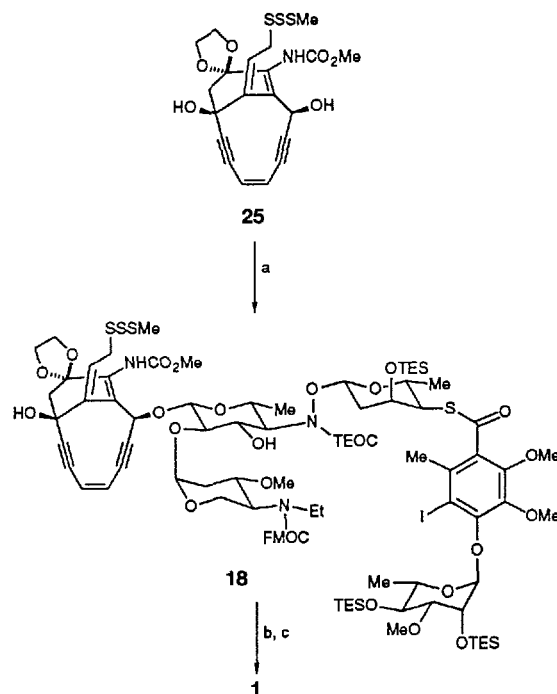
Schema 5. Verknüpfung der Kohlenhydrateinheit **15** mit dem (+)-Thioacetat **21**. a) **15**, AgOTf, 4 Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h (38 %); b) CSA, THF, H_2O , 25 °C, 96 h, dann TBAF, 0 °C, 15 min (40 % Gesamtausbeute).

waren mit denen einer authentische Probe^[15] des Naturstoffs identisch (DC, $[\alpha]_D^{25}$, $^1\text{H-NMR}$, MS und IR).

Durch eine ähnliche zweistufige Abspaltungssequenz wurde **16** in **19** überführt, das Thioacetat-Analogon zu **1**. Einen weiteren Strukturbeweis lieferte der Vergleich des Hochfeld- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums unserer Verbindung mit einem Spektrum von **19**, das uns Professor K. C. Nicolaou freundlicherweise zur Verfügung gestellt hat^[16]. Die Umsetzung des α -Glycosids **17** ergab analog die Verbindung **20**, die sich von **19** nur am anomeren Zentrum des A-Rings im Kohlenhydratabschnitt unterscheidet.

Ein bemerkenswertes Resultat wurde bei der Glycosylierung von *ent*-**14** (= **21**)^[9] mit **15** (Schema 5) gefunden. Wir hatten gehofft, den Kohlenhydratabschnitt von Calicheamicin in der natürlichen Konfiguration glycosidisch an ein *ent*-Aglycon-Baustein entweder als Trisulfid (entsprechend der *ent*-Aglycon-Version von **1**) oder als Thioacetat (entsprechend der *ent*-Aglycon-Version von **19**) zu binden. Die Kupplung von **15** mit **21** ergab die anomeren Glycoside **22** und **23** im überraschenden Verhältnis von 1:18 in 38 % Gesamtausbeute^[17]. Die zweistufige Abspaltung der Schutzgruppen in **23** ergab **24**, das im Unterschied zum α -Glycosid **20** eine *ent*-Effektoreinheit enthält. Derzeit werten wir die Ergebnisse mit dem *ent*-Aglycon- α -Glycosid und den α - und β -Glycosiden der Thioacetat-Wirkstoffe aus.

Die Ergebnisse ermutigten uns, die Glycosylierung in einem noch späteren Stadium, d. h. von Trisulfid **25** zu versuchen (Schema 6). Dabei wurde **18** in 34 % Ausbeute erhalten^[18]. Die



Schema 6. Glycosidierung des Trisulfid-Aglycons **25**. a) **15**, AgOTf, 4 Å-Molekularsieb, CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h (34 %); b) CSA, THF, H_2O , 25 °C, 96 h; c) TBAF, THF 15 min (32 %).

allylische Trisulfidgruppe „überlebt“ diese Kupplung nur bei äußerst milden Reaktionsbedingungen. Diese Synthese von **1** hat die höchstmögliche Konvergenz! Die Aglycon-Einheit wird in einem Schritt deketalisiert, und die gesamte Kohlenhydrateinheit von Calicheamicin kann dann ebenfalls in einem Schritt (TBAF) entschützt werden. Der Erfolg dieser Versuche legt nahe, daß es möglich sein sollte, eine Reihe anderer Kohlenhydrat-„Permutanten“ mit **25** zu verknüpfen, um die Beziehung zwi-

schen der Struktur des Kohlenhydratabschnitts und der Aktivität des Wirkstoffs zu ergründen.

Eingegangen am 22. Dezember 1993 [Z 6576]

- [1] Kritische Übersichten zu Endiin-Antibiotika: a) K. C. Nicolaou, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1462; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1377; b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *ibid.* **1991**, *103*, 1453 bzw. **1991**, *30*, 1387.
- [2] Zur einzigen Totalsynthese von Calicheamicin: a) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, E. N. Pitsinos, M. Nakada, A. L. Smith, K. Shibayama, H. Saimoto, J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 10082; b) R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, E. P. Schreiner, T. Suzuki, Y. Iwabuchi, A. L. Smith, K. C. Nicolaou, *ibid.* **1993**, *115*, 7593; c) A. L. Smith, E. N. Pitsinos, C.-K. Hwang, Y. Mizuno, H. Saimoto, G. R. Scarlato, T. Suzuki, K. C. Nicolaou, *ibid.* **1993**, *115*, 7612; d) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, M. Nakada, K. Shibayama, E. N. Pitsinos, H. Saimoto, Y. Mizuno, K.-U. Baldenius, A. L. Smith, *ibid.* **1993**, *115*, 7625.
- [3] a) S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, D. S. Yamashita, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6890; b) Zu einer verwandten Cyclisierung einer weniger elaborierten Modellverbindung: A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4217.
- [4] Calicheamicin: a) C. Crévisy, J.-M. Beau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3171; b) M. F. Semmelhack, J. J. Gallager, T. Minami, T. Date, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11618. Dynemicin: c) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, A. L. Smith, S. V. Wendeborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7416; d) T. Nishikawa, M. Isobe, T. Goto, *Synlett* **1991**, 393; e) P. A. Wender, C. K. Zercher, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2311; f) P. A. Wender, C. K. Zercher, S. Beckham, E.-M. Haubold, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867. Neocarzinostatin-Chromophor: g) A. G. Myers, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 694.
- [5] a) J. N. Haseltine, S. J. Danishefsky, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7638; b) J. N. Haseltine, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2576. Zu der ersten Synthese eines Trisulfids siehe c) P. Magnus, R. T. Lewis, F. Bennet, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 916.
- [6] a) M. P. Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3253; b) J. N. Haseltine, M. P. Cabal, N. B. Mantlo, N. Iwasawa, D. S. Yamashita, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *ibid.* **1991**, *113*, 3850.
- [7] J. Drak, N. Iwasawa, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 7464.
- [8] a) J. Aiyar, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7552; b) K. C. Nicolaou, S.-C. Tsay, T. Suzuki, G. F. Joyce, *ibid.* **1992**, *114*, 7555.
- [9] J. Aiyar, S. A. Hitchcock, D. Denhart, K. K. C. Liu, S. J. Danishefsky, D. M. Crothers, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 925; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, Nr. 8.
- [10] Erste Totalsynthese von (–)-Calicheamicinon: A. L. Smith, C.-K. Hwang, E. N. Pitsinos, G. R. Scarlato, K. C. Nicolaou, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3134.
- [11] a) R. L. Halcomb, M. D. Wittman, S. H. Olson, S. J. Danishefsky, J. Golik, H. Wong, D. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5080. Erste Synthese der Kohlenhydrateinheit von Calicheamicin als Methylglycosid: b) K. C. Nicolaou, R. D. Groneberg, T. Miyazaki, N. A. Stylianides, T. J. Schulze, W. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8193.
- [12] R. L. Halcomb, S. H. Boyer, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 314; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 338.
- [13] Die Kohlenhydratverbindung **9** wurde über einen Spacer mit einer Dynemicin-Modellverbindung verknüpft: K. C. Nicolaou, E. P. Schreiner, Y. Iwabuchi, T. Suzuki, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 340.
- [14] S. P. Douglas, D. M. Whitfield, J. J. Krepinsky, *J. Carb. Chem.* **1993**, *12*, 131.
- [15] Wir danken Dr. G. A. Ellestad und Dr. D. B. Borders, Lederle Laboratories, für eine authentische Probe von Calicheamicin γ_1 **1**.
- [16] Wir danken Prof. K. C. Nicolaou, Scripps Research Institute, der uns auf die Verbindung **19** und ihre biologische Aktivität hinwies. Siehe auch K. C. Nicolaou, T. Li, M. Nakada, C. W. Hummel, A. Hiatt, W. Wrasidlo, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 195; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 183.
- [17] Zu einem früheren Beispiel zur doppelten Stereodifferenzierung bei Glycosylierungen siehe N. M. Spijker, C. A. A. van Boeckel, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 180.
- [18] Das entsprechende α -Anomer wurde nicht detektiert.

Ether-umhüllte Natrium-Ionen in Salzen mit π -Kohlenwasserstoff-Anionen: Kristallisation, Strukturen und semiempirische Solvatationsenergien**

Hans Bock*, Christian Näther, Zdenek Havlas, Andreas John und Claudia Arad

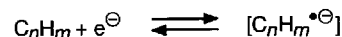
Professor Heinz Nöth zum 65. Geburtstag gewidmet

Die Solvation von Kationen kann bei zahlreichen Reaktionen in Lösung^[1] die multidimensionalen Netzwerke aus Elektronentransfer-, Ionenpaarbildungs- oder Aggregations-Gleichgewichten^[1c] beeinflussen und daher geo-^[1f] bis biochemische^[1g] Prozesse steuern. Die vielfältigen Zusammenhänge^[1h, i] lassen sich vorteilhaft am Na^+ -Ion untersuchen, dessen geringer Ionenradius und hohe Solvatationsenthalpie^[2] zusammen mit dem niedrigen Reduktionspotential von Natriummetall^[2] zahllose Salze^[3a] und Verbindungen^[1e, 3b] mit beeindruckender Strukturvielfalt ermöglicht. Wir berichten am Beispiel von Na^+ über

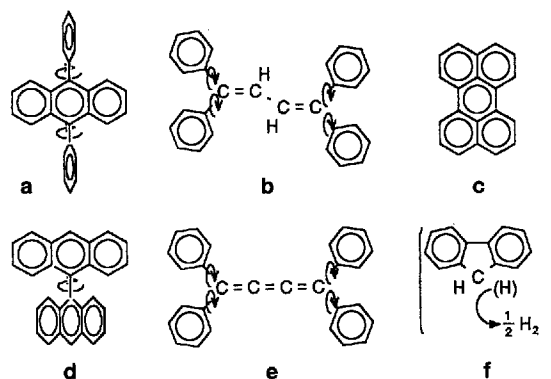
Redox-Halbsystem I:



Redox-Halbsystem II:



$[\text{C}_n\text{H}_m^{\ominus}]$:



Schema 1. Darstellungsprinzip für solvens-getrennte Radikalanion-Salze $[\text{Met}^{\oplus}(\text{solvens})_y][\text{C}_n\text{H}_m^{\ominus}]$ mit optimal solvatisierten Metall-Ionen Met^{\oplus} durch Einelektronentransfer von Alkalimetallen $[\text{Met}]_{\infty}$ auf ungesättigte Kohlenwasserstoffe C_nH_m mit ausgedehnten, teils durch den Verdrehungseffekt räumlich abgeschirmten π -Systemen z.B. in Ethern als Lösungsmittel (für $\text{Met}^{\oplus} = \text{Na}^+$ vgl. Abb. 1 und Text). a: 9,10-Diphenylanthracen $^{\ominus}$, b: 1,1,4,4-Tetraphenyl-1,3-butadien $^{\ominus}$, c: Perylen $^{\ominus}$, d: Biantthryl $^{\ominus}$, e: 1,1,4,4-Tetraphenylbutatrien $^{\ominus}$ (f: Fluorenyl $^{\ominus}$).

[*] Prof. Dr. H. Bock, Dipl.-Chem. C. Näther, Dipl.-Chem. A. John, Dipl.-Chem. C. Arad
Chemisches Institut der Universität
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt am Main
Telefax: Int. + 69/5800-9188

Dr. Z. Havlas
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Tschechischen Akademie der Wissenschaften, Prag (Tschechische Republik).

[**] Strukturen ladungsgestörter und räumlich überfüllter Moleküle sowie Wechselwirkungen in Kristallen, 31. Mitteilung. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Land Hessen und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert. – 30. Mitteilung: H. Bock, I. Göbel, C. Näther, Z. Havlas, A. Gavezzotti, G. Filippini, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1755.